

⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-150220

⑬ Int.Cl.⁴A 61 K 9/00
47/00

識別記号

338

庁内整理番号

Z-6742-4C
L-6742-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

④ 発明の名称 経口用固形製剤の製造方法

② 特願 昭61-298156

② 出願 昭61(1986)12月15日

② 発明者 中村 康彦 兵庫県宝塚市中山桜台2丁目5番7号

② 発明者 森 正昭 滋賀県大津市秋葉台3番6号

② 発明者 山村 直 大阪府大阪市阿倍野区阪南町3丁目26番22号

② 発明者 今里 雄 大阪府豊中市新千里東町2丁目5番

② 出願人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地

② 代理人 弁理士 小島 一晃

明細書

1. 発明の名称

経口用固形製剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 不快な味の粉末状物質と不快な味を遮蔽し得る粉末状物質とを混合し、これに該粉末状物質を溶解し得る有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去することを特徴とする、不快な味が遮蔽された経口用固形製剤の製造方法。

(2) 水に難溶性の粉末状物質を用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(3) 唾液に難溶性であるが胃液に可溶性の粉末状物質を用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(4) 粒径が100メッシュよりも細かい粉末状物質を用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(5) 粉末状物質を50重量%以下用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(6) 粉末状物質を3~20重量%用いる特許請求

の範囲第5項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(7) 粉末状物質としてセルロース誘導体を用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(8) 粉末状物質としてエチルセルロースを用いる特許請求の範囲第7項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(9) 有機溶媒としてエタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタンを用いる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(10) 粉末の混合、有機溶媒の添加ならびに造粒を高速搅拌機中で行う特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(11) 剤形を散剤、細粒剤または顆粒剤の形態に仕上げる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

(12) 剤形をカプセル剤または錠剤の形態に仕上げる特許請求の範囲第1項記載の経口用固形製剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、不快な味が遮蔽された経口用固体製剤の製造方法に関する。更に詳細には本発明は、薬物と不快な味を遮蔽し得る物質との粉末状混合物に溶質を全く含まない有機溶媒を添加することにより、不快な味が遮蔽された経口用固体製剤の製造方法に関する。

従来技術と解決すべき課題

不快な味の経口用薬物を服用し易い形に製剤化する方法は種々報告されている。例えば、被膜形成性高分子化合物および薬物を含有するスラリーを担体に噴霧する固体医薬製品の製造方法（特開昭51-79716）、被膜物質を高濃度に溶解した溶液に薬物を分散し、これに粉末化剤を加えて粉末化する経口用医薬組成物の製法（特公昭58-401）、苦味マスク物質を非引火性塩素系有機溶剤に高濃度に溶解し、これに薬物を加えて搅拌練合し、更に軽質無水ケイ酸を加えて練合後、粉末化し、次いでこの粉末に苦味マスク物質の溶液を加えて流

3

とではない。

問題を解決するための手段

そこで本発明者らは種々検討した結果、薬物と不快な味を遮蔽し得る物質との粉末状混合物に溶質を全く含まない有機溶媒を添加すれば上記問題点が都合良く解決できることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、不快な味の粉末状薬物と不快な味を遮蔽し得る粉末状物質とを混合し、これに該粉末状物質を溶解し得る有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去することを特徴とする、不快な味が遮蔽された経口用固体製剤の製造方法を提供するものである。

本明細書において不快な味とは、苦味、收敛味、刺激性などの不愉快な味覚を意味する。

不快な味の粉末状薬物の例としては、ゾニサミドの如き抗てんかん剤、エノキサシンの如きビリドンカルボン酸系抗菌剤、エリスロマイシンやロイコマイシンの如きマクロライド系抗生物質、ベニシリソウ誘導体やセファロスポリン誘導体の如き

動層造粒処理する経口用製剤の製法（特公昭58-40529）、セルロースエーテルの溶液に低濃度セルロースエーテル類の粉末を分散させて得られるスラリーで薬剤を被覆する固体薬剤の被覆方法（特開昭53-139715）、ステレン-マレイン酸共重合体と盛材物質とを溶解もしくは分散した有機溶媒に薬物を溶解し、次いでこれを噴霧乾燥する被覆方法（特開昭49-132216）などの報告がある。これらの方によって薬物の不快な味、例えば苦味が遮蔽される。

上記の方法は、いずれも不快な味を遮蔽する物質を溶液や分散液の形で用いる点において共通している。不快な味を遮蔽する物質は、一般に高分子の被膜形成性物質であることから、その溶液や分散液などを用いることは種々の問題を生ずる。例えば、スプレーガンの如き器具の目つまり、使用機械・器具の洗浄の困難性などによる悪い作業効率ならびに溶媒使用量の著しい増大などの問題が挙げられる。大量の有機溶媒の使用は、公害防止や火災防止の観点からみても決して好ましいこ

4

β -ラクタム系抗生物質などが挙げられる。

本発明で用いる粉末状物質は、薬物の不快な味を遮蔽し得るものであり、通常、水や唾液に難溶性または不溶性の高分子化合物である。粉末状物質の例としては、エチルセルロース、ポリスチレン、ポリ乳酸、メタアクリル酸エチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム コポリマー（例えば、オイドラギットRSやオイドラギットRLの商品名でローム アンド ファーマー社から市販されているもの）の如き水難溶性高分子化合物；バラフィン、ステアリン酸、ミリスチン酸、ミツロウ、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルの如き油脂類；ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート（例えば、HP-55の商品名で信越化学工業（株）から市販されているもの），メタアクリル酸-メタアクリル酸メチル コポリマー（例えば、オイドラギットS100やオイドラギットS100の商品名でローム アンド ファーマー社から市販されているもの）の如き脂溶性高分子化合物；ポリビニルアセトジ

エチルアミノアセテート（例えば、AEAの商品名で三共（株）から市販されているもの）、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル-メタアクリル酸メチルコポリマー（例えば、オイドラギットEの商品名でローム アンド ファーマー社から市販されているもの）の如き唾液に難溶性であるが胃液に可溶性の高分子化合物；キチン；セラック；天然ゴムなどが挙げられる。薬物の不快な味を遮蔽し得るこのような粉末状物質は、その粒子が細かいもの、好ましくは100 メッシュより細かいもの、特に好ましくは200 メッシュよりも細かいものが用いられる。100 メッシュよりも粗い粉末状物質は、通常、微粉碎して用いる。粉末状物質の使用量は薬物の不快な味の程度によって変るが、最終製品の50重量%以下であり、普通は3～20重量%である。

有機溶媒は、粉末状物質を溶解するものであればいずれもが用いられる。有機溶媒は造粒後、容易に除去でき、最終製品に残留しないものが好ましい。有機溶媒の例としてはエタノール、インプ

7

たり、更にカプセル剤や錠剤の形態に製剤化してもよい。

薬剤ならびに粉末状物質のはかに賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを自由に添加し得る。なお、使用する有機溶媒に溶ける結合剤を用いる場合には、造粒条件や薬物の溶出条件などについて簡単な実験を行って結合剤の使用量を設定しなければならないこともある。

本発明によれば有機溶媒の使用量が非常に少く、かつ、使用する機械・器具の洗浄が極めて簡単な方法により、不快な味が遮蔽された経口用固形製剤を効率よく製造することができる。また、粉末状物質の使用量を変化させることにより、薬物の放出を自由に調節することもできる。

具体例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

本実施例は、溶質を全く含まない有機溶媒を用いる本発明方法と粉末状物質を溶解した有機溶媒

ロペノールの如きアルコール類やクロロホルム、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタンの如き塩素系有機溶媒、アセトン、イソブロビルエーテルまたはこれらの混合物が一般的である。なお、有機溶媒は薬物の全部もしくは一部を溶解してもよいが、溶解しない方が好ましい。

不快な味の粉末状薬物と粉末状物質との混合、有機溶媒の添加、造粒および有機溶媒の除去は常法に従って容易に行える。例えば、薬物と粉末状物質との混合物に有機溶媒を注加し、練合し、これを押し出し造粒後、乾燥して有機溶媒を除去するとか、あるいは薬物と粉末状物質とを高速搅拌機中に投入し、搅拌しながら有機溶媒をスプレーし、更に搅拌造粒し、次いで乾燥して有機溶媒を除去する方法などにより容易に実施できる。高速搅拌機を用いる方法は混合、有機溶媒の添加ならびに造粒が一举に実施でき、しかも造粒の程度を見ながら有機溶媒を噴霧できるので最も好ましい方法である。かくして得られる粒剤は、必要に応じて粉碎・整粒して散剤や細粒剤の形態に仕上げ

8

を用いる従来方法とを比較するものである。なお、両方法の処方は同一である。

処方

ゾニサミド (a)	200 部	1.000 kg
エチルセルロース(b)	42 部	0.210 kg
TC-5 (c)	23 部	0.115 kg
乳糖	735 部	3.675 kg
1000 部		5.000 kg

(a) 化学名を3-スルファモイルメチル-1,2-ベンツインキサゾールという。粉碎したものを使用。

(b) エチルセルロース(5%のトルエン-エタノール(8:2)混合液の粘度が10センチポアズのもの)を粉碎し分級(100～200 メッシュのもの、および200 メッシュ通過のもの)したものを使用。

(c) ヒドロキシプロピルメチルセルロース【信越化学工業(株)】。結合剤として使用。

本発明方法

上記処方の全組成物5.000 kgを高速搅拌機(ベーチカルミキサー：富士産業)に仕込み、混合する。搅拌(300 回転/分)しながらイソブロペノール0.7 kgを約2分間でスプレーする。同条件で更に2分間搅拌して造粒を完了する。これ

を50°Cで一昼夜乾燥後、フィンローター（スクリーン径32メッシュ：畠鉄工所）を用いて整粒し散剤を得る。

従来方法

上記处方の組成物の内、ゾニサミドと乳糖の全量を前記と同じ高速攪拌機に仕込み、混合する。容器（タンク）の加温と強制排気ならびに攪拌をしながら、エチルセルロースの全量とTC-5の一部（0.060 kg）をジクロロメタン3kgとイソブロペノール0.7kgの混液に溶解した溶液を約10分間かけてスプレーする。次いで、残余のTC-5（0.055 kg）をイソブロペノール0.7kgに溶かした溶液を2分間でスプレーする。同条件で更に2分間攪拌して造粒を完了する。以下、本発明方法と同様にして散剤を得る。

本発明方法と従来方法との比較

両方法について、苦味の遮蔽の程度、薬物（ゾニサミド）の溶出時間、有機溶媒の使用量および作業時間を比較した。その結果を次表に示す。

11

前表に示すように苦味遮蔽効果ならびに30分後の溶出率に差はないが、有機溶媒の使用量ならびに作業時間において本発明方法の方が極めて優れている。

なお、本発明方法における有機溶媒の代わりに同量の水をスプレーした場合には、苦味遮蔽効果は全く認められなかった。

実施例 2

処方

ゾニサミド	200部	1.000 kg
オイドラギッドRS*	120部	0.600 kg
乳糖	680部	3.400 kg
	1000部	5.000 kg

* メタアクリル酸エチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム コポリマー（ローム アンド ファーマー社）

上記組成物を実施例1の本発明方法の項と同様に処理して苦味が遮蔽された散剤を得る。

項目	本発明方法		従来方法	
	エチルセルロースの粒径			
	100~200 メッシュ	200メッシュ通過 メッシュ		
苦味を感じるまでの時間(a)	約30秒	約40秒	約30秒	
味D30 sec(b)	180 μg/ml	114 μg/ml	175 μg/ml	
30分後の溶出率(c)	80%	85%	80%	
有機溶媒 製造工程 の使用量 洗浄工程	0.7kg	0.7kg	4.4kg	
作業 製造工程(f) 時間 洗浄工程	0 kg (d)	0 kg (d)	約2kg (e)	
	約7分	約7分	約17分	
	約20分 (d)	約20分 (d)	約90分 (e)	

(a) 散剤250mgを口に含むとき、苦味を感じるまでの時間を示す。ゾニサミドの原末の場合には直ちに苦味を感じる。

(b) 苦味の指標としての30秒後の溶出量を示す。内径15mmの注射筒に37°Cの水5mlをとり、これに散剤35mgを加えた後、30秒間に正倒立を10回くり返した後、ボーサイズ0.45μmのミリボア・フィルター（径25mm）で通過し、248nmの吸光度を測定してゾニサミドの溶出量（μg/ml）を求めた。200 μg/mlの濃度で始めて苦味を感じる。

(c) 第11改正日本薬局方の溶出試験法（パドル法）により行った（液量：水900ml、回転数：100 rpm）。なお、ゾニサミド原末の30分後の溶出率は100%である。

(d) ベーチカルミキサー内の洗浄は水で行うことができる。またスプレーティッピングの洗浄は不要である。

(e) これだけの時間と溶媒を用いても洗浄は完全ではない。

(f) 粉末の混合から造粒までの時間。

12

実施例 3

エチルセルロースを100部、乳糖を670部を用いるほかは実施例1の本発明方法の項と同様に処理して散剤を得る。この散剤と、実施例1の本発明方法による散剤の溶出実験を実施例1と同様に行なった。その結果を次に示す。

エチルセルロースの使用量 (薬物の原末)*	溶出率 (%)			
	0分	20分	40分	60分
0	100	100	100	100
42部	0	68	92	95
100部	0	33	62	80

* ゾニサミドの原末

前表に示すように42部のエチルセルロースを用いたとき（実施例1）にはゾニサミドの溶出は、その原末の場合とさほど変わらないが、100部用いたときは可成の徐放効果が認められる。このように粉末状物質の使用量を増減することにより、薬物の不快な味を遮蔽するのみならず薬物の放出を自由に調節することもできる。